

소아 신석회화 및 고칼슘뇨증의 감별진단

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 강남세브란스병원 소아청소년과

김 지 홍

Nephrocalcinosis and Hypercalciuria in Children

Ji Hong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

신석회화 (nephrocalcinosis)는 한 가지 단일 질환이 아닌, 여러 형태의 질환에 의하여 나타나는 신실질의 석회화 현상을 말하며, 98%에서 신수질 부위에서 나타난다^{1, 2)}.

소아에서의 주된 신석회화의 원인은 혈중 칼슘농도에 따라 정상 혈중칼슘농도 (normocalcemia), 고칼슘혈증 (hypercalcemia), 저칼슘혈증 (hypocalcemia)으로 크게 분류할 수 있으며³⁾ (Fig. 1), 지속적인 고칼슘혈증 및 고옥살산뇨증 (hyperoxaluria)과 같은 전신적인 대사장애, 신세뇨관 손상과 같은 세뇨관질환, 정상 혈중 칼슘을 보이는 다양한 원인의 고칼슘뇨증 (hypercalciuria)과 비타민 (Vitamin) D과다, 이뇨제 장기사용, 소변의 정체, 미숙아에서 잘 나타나는 것으로 알려져 있으며, 그중에서도 고칼슘뇨증은 모든 신석회화에서 나타나는 것은 아니지만, 신석회화를 보이는 환자에서 가장 흔하게 동반되는 이상 현상으로 알려져 있다^{4, 5)}.

무증상인 고칼슘뇨증의 임상적 예후는 아직 명확치 않으나, 신석회화 혹은 요로결석이 동반된 경우 비가역적인 신석회화 및 요로폐쇄에 의하여 신기능의 저하로 이어질 수 있어, 정확한 감별진단과 함께 원인에 합당한 치료를 조기에 시행하여 신손상의 합병증을 줄이는 것이 장기적인 예후에 가장 중요한 요소라고 할 수 있다.

따라서 급변 이달의 신장병에서는 신생아기부터 전해질 이상과 신수질의 석회화를 동반한 고칼슘뇨증을 보인 환자의 증례를

참고하여, 소아 신석회화와 고칼슘뇨증의 다양한 원인과 감별진단에 대하여 알아보고자 한다.

증 례

환 자: 신생아/남아

주 소: 생후 17시간까지 태변배출이 없으며, 복부팽만이 나타나 전원되었다.

과거력 및 가족력: 자궁내 기간 (Intrauterine period) 32주, 출생체중 1,820 g, 제왕절개술로 출생하였으며, 출생당시 양수과다증 (+), 아프가 점수 (APGAR score) 1'-6, 5'-8이었고, 가족력 상 특이사항 없었다.

현병력: 생후 19시간된 남자환아는 조숙과 저체중으로 출생하여 생후 17시간까지 태변이 배출되지 않았으며, 한 차례의 무호흡과 복부팽만이 진행되는 소견을 보여 강남세브란스병원 신생아집중치료실로 전원되었다.

진찰소견: 전반적인 활력저하와 탈수 소견과 함께 복부팽만이 나타나고 있었으나, 그 이외의 진찰소견상의 이상이나 신체기형을 보이지 않았다.

검사소견: 혈액검사서 혈색소 18.4 g/dL, 백혈구 6,270/mm³, 혈소판 160,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사서 나트륨/칼륨/염소/총 이산화탄소는 126/2.2/89/30 mmol/L, 공복혈당 84 mmol/L, 혈중요소질소와 혈청 크레아티닌 39.1/1.1 mg/dL, 칼슘과 인 9.1/5.3 mg/dL이었고, 갑상선 기능검사는 정상이었다. 동맥혈 검사소견상 pH 7.58, HCO₃ 26 mEq/L, PO₂ 82 mmHg, PCO₂ 22 mmHg, plasma renin 26 ng/mL/hr, aldosterone 3,590 pg/mL로 증가되었고, 혈중 prostaglandin E2 153 pg/mL, 소변 prostaglandin E2 200 ng/mL로 증가소견을 보였다. 요분석검사는 정상이었으며,

책임저자 : 김지홍 서울특별시 강남구 도곡동 146-92
강남세브란스병원 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2019-3352, Fax : 02)3461-9473
E-mail : kkkjhd@yuhs.ac

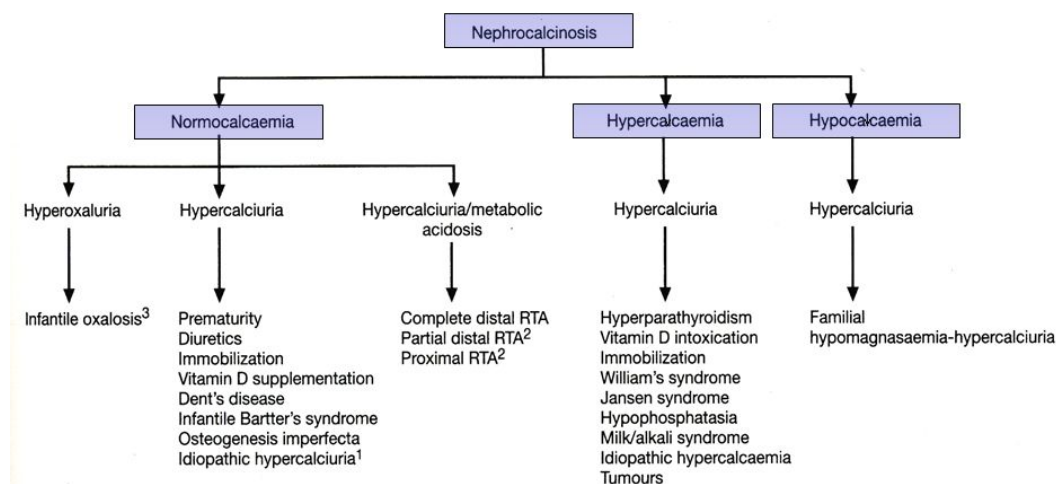


Fig. 1. Etiology of nephrocalcinosis (Clinical pediatric nephrology 3rd ed. Oxford, 2003).

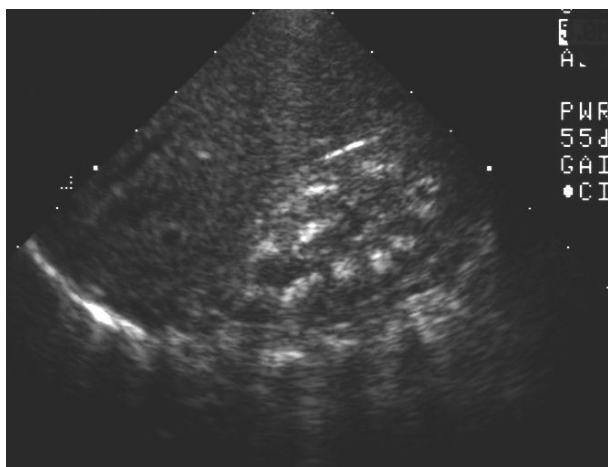


Fig. 2. Abdominal sonography shows nephrocalcinosis in the renal medulla.

요화학검사항 1회 소변의 Na 22 mg/dL, K 11 mg/dL, Ca 10.7 mg/dL, Cr 6.5 mg/dL로 Uca/Ucr는 1.64로 증가되었다. 복부초음파에서 양측신장의 수질부에서 신석회화 소견을 보였다 (Fig. 2).

진 단: 지속적인 전해질 이상 (저나트륨혈증과, 저칼륨혈증, 저염소혈증, 대사성 알칼리증) 및 고칼슘뇨증, 신수질의 신석회화가 동반 되었으나 혈중칼슘은 정상이었고, renin과 aldosterone의 증가, prostaglandin E2 증가 소견으로 신생아 Bartter 증후군 (neonatal Bartter syndrome)으로 진단하였다.

치료및 경과: 보존적인 나트륨과 칼륨 보충에도 지속적인 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증과 복부팽만이 반복되어 입원 42일째부터 prostaglandin 억제제인 indomethacin을 경구 투여하

기 시작하였으나 혈중요소질소와 혈청 크레아티닌 상승과 소변량 감소로 중지하였다. 나트륨과 칼륨 보충으로 전해질을 유지하면서 입원 62일째 체중 2,810 g으로 신생아집중치료실을 퇴원하였으나 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증이 지속되어 상당한 량의 나트륨과 칼륨 보충치료 없이는 전해질을 유지하지 못하였고, 발육 및 발달저하, 잦은 발열과 감염으로 수차례 입원치료를 반복하였다. 생후 5개월부터 indomethacin을 경구로 다시 투여하기 시작하였으며, indomethacin 투여 후 나트륨과 칼륨이 정상화되었고, 전신상태 및 발육이 호전되었으며, 약물에 대한 특별한 부작용없이 indomethacin의 투여량을 점진적으로 증량하면서, 14개월부터 나트륨과 칼륨의 보충치료 없이 indomethacin의 투여만으로 전해질 유지가 가능하게 되었으며, 혈중 renin과 aldosterone도 정상화 되었다. 치료 후 고칼슘뇨증은 소실되었고 신기능도 정상을 유지하고 있으나 신수질의 신석회화는 발병당시와 비교하여 변화를 보이지 않는 상태로 계속 남아있으며, 성장발육에서는 18개월부터 추적성장 (catch-up growth)이 나타나 현재 별다른 전해질 이상 없이 정상적인 성장을 보이고 있다.

고 찰

정상적으로 약 60%의 혈중 칼슘이 사구체에서 여과되며 이중 99%는 세뇨관에서 흡수된다. 근위세뇨관이 70%를 수동적으로 재흡수하며 나트륨 및 물과 함께 이동한다. 세뇨관으로의 칼슘의 배출은 식이, 인종, 지역, 연령에 따라 차이가 나며 소아기에 비하여 어린 영아기에 배설량이 높다⁶⁾.

소변 칼슘배설량은 체중 당 24시간 소변의 체중당 칼슘량과

단발소변의 칼슘/크레아틴 비 (Uca/Ucr)로 표시하여 소아에서의 고칼슘뇨증의 정의는 일반적으로 24시간 소변에서 4 mg/kg/day 이상 혹은 Uca/Ucr >0.24 이상으로 정의하나 기준치에 있어 다양한 보고들이 있으며, 현재까지 결석이나 신석회화로 진행할 수 있는 위험성을 예측할 수 있는 칼슘뇨의 기준은 없는 상태이다. 일단 고칼슘뇨증이 발견된 경우 혈중 칼슘농도가 가장 우선적인 감별진단의 기준으로 이용되며, 혈중칼슘이 정상인 고칼슘뇨증과 고칼슘혈증에서 나타나는 고칼슘뇨증으로 크게 분류할 수 있다³⁾.

특발성 고칼슘뇨증은 정상 혈중칼슘을 보이는 고칼슘뇨증의 가장 흔한 원인이며, 이전에는 경구칼슘부하검사를 토대로 칼슘과다 섭취와 관련된 흡수형, 칼슘 섭취와 무관한 신세뇨관 분비형으로 구분하여 치료에 적용하였었다. 그러나 최근에는 이러한 분류가 명확치 않고, 임상적으로 구분이 쉽지 않아 잘 사용하지 않으며, 여러 최근 연구보고에서 유발원인과 관련된 유전자들이 밝혀지고 있어 특발성 고칼슘뇨증을 주로 유전적 요인과 비유전적인 환경적 요인으로 분류 하고 있다^{6, 7)}.

특발성 고칼슘뇨증이 모두 신결석 혹은 신석회화로 진행되지는 않으나 신결석의 중요한 원인으로 알려져 있으며, 육안적 혹은 현미경적 혈뇨와 농뇨를 동반할 수 있고, 세균감염 없이 배뇨통, 빈뇨, 복통, 요통의 원인이 될 수 있다. 약물치료로 potassium citrate, thiazide를 사용할 수 있으나, 임상 증상이나 이상 징후가 동반되지 않은 무증상의 고칼슘뇨증 소아에서는 약물치료가 권장되지 않으며, 고칼슘뇨증을 줄일 수 있는 식이

습관 즉 과도한 단백질과 염분섭취 제한, 과일과 채소섭취만으로 충분하다. 특히 권장량 이하의 칼슘섭취제한 및 칼슘의 흡수를 억제하는 sodium cellulose phosphate사용은 뼈성장의 저해가 우려되므로 소아에서 바람직하지 않다^{7, 8)}.

정상혈중 칼슘을 보이는 고칼슘뇨증에서는 특발성 고칼슘혈증 이외에도 다양한 세뇨관 질환들을 반드시 감별하여야 하는데, 대사성 산혈증을 동반하는 경우에는 신세뇨관산증 혹은 총체적인 세뇨관기능 장애를 보이는 Fanconi 증후군을 고려하여야 하며, 임상양상에 따라 근위형과 원위형 신세뇨관산증을 구별하여야 한다. 만일 대사성 알칼리증이 나타나는 경우 Bartter 증후군과 만성적인 loop diuretics의 사용을 생각하여야 하는데, 특히 저칼륨혈증, 혈중 prostaglandin E2의 항진이 있는 경우 Bartter 증후군을 진단할 수 있다³⁾ (Fig. 3).

상기 증례의 경우 출생이후 지속되는 저칼륨혈증과 함께 고칼슘뇨증이 동반된 신석회화가 발견되었고, 혈중 칼슘은 정상이었으나 저클로라이드 대사성 알칼리증 (hypochloremic metabolic alkalosis), prostaglandin계의 항진이 확인되어 세뇨관 나트륨 수송체 (sodium transporter) 유전자의 이상 질환인 신생아 Bartter 증후군 으로 진단되었고 prostaglandin 억제제인 indomethacin 투여로 임상양상은 호전되었으나 신석회화는 회복되지 않았다. 이외에도 성염색체 연관형 가족력을 동반하며 고칼슘뇨증, 신석회화, 저분자 단백뇨, 구루병 및 신부전 등을 보이는 경우 Dent 병을 의심할 수 있다^{8, 9)}.

매우 드물게 혈중칼슘이 감소한 상태에서도 고칼슘뇨증 및 신석회화가 나타날 수 있는데, 저칼슘혈증의 중증이 동반되는 경우 선천적으로 마그네슘의 세뇨관 흡수장애에서 기인하는 familial hypomagnesemia-hypercalciuria를 고려할 수 있다³⁾.

대부분의 고칼슘혈증을 보이는 소아들은 세뇨관으로의 여과가 증가하면서 2차성의 고칼슘뇨증을 보이게 되며, 고칼슘혈증이 있으나 고칼슘뇨가 동반되지 않는 드문 경우에는 familial benign hypocalciuric hypercalcemia가 있다. 고칼슘뇨증의 치료보다는 혈중 칼슘을 증가시키는 원인들 (부갑상 선항진증, 저인산혈증, 비타민 D 과다, 부동화(immobilization), 악성종양 특발성 과칼슘혈 등)에 대한 치료가 선행되어야 한다³⁾.

요 약

1. 소변 칼슘 배설량은 인종, 지역, 식습관 및 연령에 따라 다르므로, 고칼슘뇨증 일반적인 기준이 (24시간 소변에서 4 mg/kg/day 이상 혹은 1회 소변에서 Uca/Ucr >0.24) 제시되고는 있으나, 대상 환자가 소속한 집단의 특성에 따라 달라질

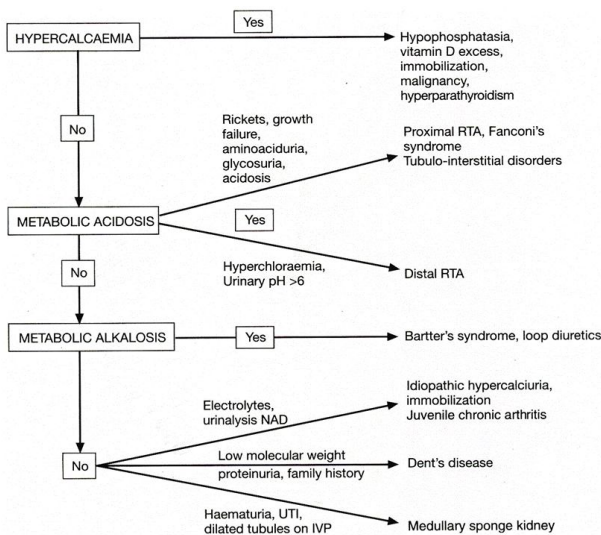


Fig. 3. Algorithm for the investigation of hypercalciuria (Clinical pediatric nephrology 3rd ed. Oxford, 2003).

수 있다.

2. 신석회화가 발견된 경우 대부분 고칼슘뇨증이 동반되고 있으며, 우선적으로 혈중 칼슘의 농도가 정상인지 혹은 증가되어있는지에 따라 감별진단을 시작한다.

3. 정상 혈중 칼슘 하에서 고칼슘뇨증이 나타나는 경우 산염기 상태를 조사하여 산혈증이 있는 경우 신세뇨관산증을 우선 생각할 수 있고, 알칼리혈증이 있는 경우 Bartter 증후군이나 loop diuretics 영향을 고려한다. 정상 산염기 상태에서는 특발성 고칼슘뇨증, 가족력을 보이는 유전성 Dent 병, 연소기류마티스관절염, medullary spongy kidney 등을 감별한다.

4. 특발성 고칼슘뇨증은 혈중 칼슘 상태에서 나타나는 고칼슘뇨증의 가장 흔한 원인이며, 치료로 대부분의 소아에서 탈수를 방지하고, 염분섭취를 제한하는 보존적 치료만으로도 결석예방에 충분하며, 뼈 성장 장애의 위험이 있어 식이 칼슘의 제한이나 칼슘흡착제를 사용을 권장하지 않는다.

5. 고칼슘혈증을 가진 소아의 대부분에서 고칼슘뇨증이 나타나며, 고칼슘혈증의 원인 감별 및 치료가 우선이다.

6. 신석회화 혹은 고칼슘뇨증이 장기간 진행될 경우 신손상으로 인하여 신부전으로 진행할 수 있으므로, 원인의 정확한 감별과 이에 따른 조기 치료가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Wrong OM: Nephrocalcinosis : The Oxford Textbook of Clinical Nephrology. London, Oxford University Press, 1997
- 2) Vervaeke BA, Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME: Nephrocalcinosis: new insights into mechanisms and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 24:2030-2035, 2009
- 3) Jones C, Mughal Z: Disorders of mineral metabolism and nephrolithiasis : Clinical pediatric Nephrology 3rd ed. London, Oxford University Press, 2003
- 4) Rönnefarth G, Misselwitz J: Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 14:1016-1021, 2000
- 5) Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, Molinari PP, Montini G: Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr* 98:1628-1631, 2009
- 6) Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G : Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr Nephrol* 23: 503-506, 2008
- 7) Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 28: 120-132, 2008
- 8) Srivastava T, Alon US: Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol* 22:1659-1673, 2007
- 9) Alon US, Berenbom A: Idiopathic hypercalciuria of childhood: 4-to 11-year outcome. *Pediatr Nephrol* 14:1011-1015, 2000